Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. Schulemann

Beziehungen des Progynon zu Hypophyse und Schilddrüse.

Inaugural - Dissertation

zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn.

Vorgelegt am 6. Sept. 1939

von

Karl Koppen
aus Dresden.

BONN 1939

Druckerei J. Duckwitz, Bonn, Maargasse 4

Gedruckt mit Genehmigung

der medizinischen Fakultät der Universität Bonn.

Referent: Prof. Dr. Schulemann.

Korreferent: Prof. Dr. Siebke.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Beziehungen des Progynon zu Hypophyse und Schilddrüse.

Die Hormone des Ovars wirken bei parenteraler Zufuhr nicht nur auf den Menstruations- resp. Brunstzyklus ein, sondern erzeugen, wie Cramer, Horning, Loeser u. a. (1, 2) gezeigt haben, darüber hinaus Veränderungen an anderen innersekretorischen Organen.

Es lag zunächst nahe, eine direkte Einwirkung des Follikel- resp. Corpus luteum-Hormons auf die Genitalorgane anzunehmen, aber die Ergebnisse von Tierversuchen deuten darauf hin, daß diese Veränderungen wahrscheinlich zustande kommen über die Hypophyse. Selbst die Wirkungen an der eigenen Gonade scheinen an die Funktion der Hypophyse gebunden zu sein.

Man hat hinsichtlich der Rückwirkung des Ovars auf den Hypophysen-Vorderlappen zwei Theorien aufgestellt: Nach Engle (3) soll das Follikelhormon eine Ausschwemmung des gonadotropen Hormons herbeiführen, welches in der Hypophyse gespeichert ist, während Moore und Price (4) die Ansicht vertreten, daß das Follikelhormon die Funktion des gonadotropen Hormons hemme.

Für die Wirkung des Follikelhormons auf die Hypophyse werden somit zwei völlig gegensätzliche Wirkungen angenommen:

1. eine hemmende Wirkung auf die Hypophysenfunktion,
2. eine stimulierende Wirkung auf Hypophyse (5, 6).

Der geschlechtliche Zyklus soll durch das Ineinandergreifen dieser beiden Reaktionen ausgelöst werden.

Außerdem wird heute nach den Arbeiten von Zondek, Evans u. a. (7, 8, 9, 10, 11, 12) angenommen, daß das gonadotrope Hormon kein einheitlicher Stoff ist, sondern zumindest aus dem Follikelreifungshormon (Prolan A) und dem Luteinisierungshormon (Prolan B) besteht.

Nach O. Riddle (13) werden im Hypophysen-Vorderlappen drei typische Zellarten unterschieden: chromophobe, eosinophile und basophile. Die Funktion der chromophoben Zellen ist noch ungeklärt, während den eosinophilen die Produktion von Prolactin und eines adrenotropen Hormons zugesprochen wird. Die basophilen Zellen gelten als Quelle für die Stimulation der Follikel und wahrscheinlich auch der Luteinisierung.

Der Ursprung des thyreotropen Hormons ist bisher unklar geblieben. Es konnte nur gezeigt werden, daß Implantation von überlebenden Vorderlappengewebe eine Stimulation der Schilddrüse auslöst.

Untersuchungen von Bates, Riddle und Lahr (14) an verschiedenen Tierarten nach Alter und Geschlecht ergaben, daß das thyreotrope Hormon bei allen „Hypophysentypen" nahezu in der gleichen relativen Menge enthalten war. Verminderte Werte wurden lediglich bei Embryonen und erwachsenen männlichen Tieren gefunden.

An den zahlreichen Experimenten an Ratten konnte von Moore und Price (4) gezeigt werden, daß Oestrin (20 Tage lang je 12 Ratten-Einheiten) das männliche Hormon in seiner Wirkung weder aufhebt, noch verhindert, daß die „zusätzlichen Organe" (gemeint sind Prostata und Samenblase) bei kastrierten Tieren auf männliches Sexualhormon ansprechen. (Die Dosierung und die Versuchsdauer waren hierbei nicht konstant).

Moore und Price meinen, es fehle bei der ersten Erscheinung der „chemische Antagonismus", die zweite zeige, daß auch der „biologische Antagonismus" nicht vorhanden ist. Die Beeinträchtigung der Hodenfunktion durch Oestrin allein, welche durch Dysfunktion der Spermatogenese zum Ausdruck kommt, wird verhindert, wenn man gonadotropes Hormon mitinjiziert. Daraus kann man folgern: „Die durch Follikelhormon erzeugte Hodenatrophie oder Ovaratrophie sind Ausdruck eines und desselben Vorganges, nämlich die Hemmung der Funktion der gonadotropen Hormone in der Hypophyse"

(5; p. 66). Zugleich kann man hieraus die Schlußfolgerung ziehen, daß die Sexualhormone lediglich über die Hypophyse wirken und somit ist an die Stelle der Lehre vom Antagonismus der beiden Keimdrüsenhormone jetzt von Moore und Price (4) die Theorie von der Rückwirkung der Keimdrüsen auf die Hypophyse und umgekehrt gesetzt worden.

Welche Veränderungen zeigen sich nun bei Zufuhr von oestrogenen Substanzen an der Hypophyse?

Abgesehen davon, daß infolge des Synergismus resp. Antagonismus der innersekretorischen Drüsen zueinander, sich beim Überwiegen eines Hormons am ganzen Organismus vor allem an den innersekretorischen Organen entsprechende Reaktionen zeigen, so konnten Cramer u. Horning (11), welche u. a. mit Progynon arbeiteten, neben Ausfallserscheinungen an der Nebenniere und dem Pankreas starke Veränderungen an der Schilddrüse und Hypophyse beoabachten. Gleiche Versuche waren auch von Lacassagne u. Nyca (15) angestellt worden.

Vor allem fällt zunächst eine starke Gewichtszunahme der Hypophyse auf, welche bei längerer Behandlung mit oestrogenen Substanzen in Erscheinung tritt. Die histologischen Untersuchungen ergaben dabei, daß sich diese Veränderungen auf den Vorderlappen beschränkten, wo man die Produktion bestimmter spezifischer Hormone, insbesondere auch des für unsere Betrachtung wichtigen thyreotropen Wirkstoffes annimmt. Die chromophilen Zellen verlieren ihre typische Affinität zu basischen resp. sauren Farbstoffen und werden chromophob. Außerdem nehmen die Zellen an Volumen zu. Es zeigen sich starke Durchblutungen und bisweilen auch Blutaustritte. Das Kolloid lagert sich zwischen den Vorderlappen und der Pars intermedia ein. Bei weiterer Progynon-Behandlung resp. Verwendung ähnlicher Substanzen schreitet der Degenerationsprozeß an der Hypo-

physe fast bis zur Entwicklung eines Adenoms, das aus chromophoben Zellen besteht, fort.

Die sich über Monate erstreckende Applikation von oestrogenen Substanzen löst eine „funktionelle Hypophysektomie" (1; 1935/36 pg. 15) aus, wobei das Tier starke Gewichtsverluste aufweist.

Die Vermutung eines Antagonismus zwischen Oestron und den Hormonen des Hypophysen-Vorderlappens veranlaßten entsprechende Experimente durch die bereits genannten Autoren mit Oestron und thyreotropem Hormon. Die gleichzeitige Applikation dieser beiden Stoffe verhindert die Entstehung von Mammaepitheliomen und Hypophysenvorderlappenadenomen. Somit konnte an Mäuseexperimenten die Carcinomentwicklung verhütet werden mit thyreotropen Hormon durch Hemmung der Oestronwirkung an der Hypophyse.

Eines der Versuchstiere von Lacassagne und Nyca, welches seit der Geburt dauernd mit Follikulin behandelt worden war, starb nach 17 Monaten an cerebralen Druckerscheinungen infolge einer stark vergrößerten knolligen Hypophyse. Die eben genannten Autoren weisen darauf hin, daß die größten Hypophysentumoren durch die Behandlung mit oestrogenen Substanzen sich an Mäusen entwickelt hätten von einem Stamm, der nur sehr wenig disponiert gewesen sei für die Bildung von Mamma-Carcinom.

Bei vorübergehender Zufuhr von Oestradiolmonobenzoat oder Proluton konnte von Loesser (vgl. Tabelle S. 14) eine Gewichtszunahme der Hypophyse von etwa 100% beobachtet werden.

Entsprechende Verhältnisse und Anschauungen, wie wir sie eben für die Wirkung des Follikelhormons auf die Funktion der Genitalorgane und -drüsen auf dem Umweg über die Hypophyse kennengelernt haben, finden wir auch für den *Einfluß des Follikelhormons auf die Schilddrüse und ihre Funktionen.*

Selbst bei physiologischen Funktionen, welche beim Weib resp. beim weiblichen Tier in Erscheinung treten, zeigt sich deutlich der

Einfluß, den das Ovar durch seine oestrogenen Substanzen auf die Thyreoidea ausübt. (16)

Mit der Pubertät zeigt sich eine Vergrößerung der Schilddrüse, die histologisch charakterisiert ist durch Neubildung von Follikeln durch Sprossung und Faltung des Follikelepithels. (17)

Die Ursache ist eine Überschwemmung des Körpers mit Ovarialhormon, eine Annahme für welche die mit Vermehrung des Kolloids einhergehende Vergrößerung der Schilddrüse nach Injektion von Ovarialextrakt zu sprechen scheint (Aschner 18).

Nach de Amilibia, Mendizabal und Botella-Llusia (19) zeigen sich deutliche Schilddrüsenvergrößerungen nicht nur während der Pubertät, sondern auch während der Menstruation und dem Klimakterium. Die sogenannte Kastratenfettsucht dürfte durch eine Hypofunktion der Schilddrüse mitbedingt sein. Die klinischen Versuche mit Follikelhormoninjektionen ergaben im akuten Versuch eine Stimulation, während die chronische Zufuhr eine Schilddrüsenhemmung verursacht.

Die Wirkung des Follikelhormons muß folglich von der Zeitdauer der Behandlung abhängig sein.

Vor allen Dingen zeigt sich während der Schwangerschaft eine deutliche Umstellung der Thyreoidea. E. Keymer, Santiago (ref. n. K. Volkmann 20) konnte bei 11 an Anämie gestorbenen Schwangeren durch histologische Untersuchungen der Schilddrüse eine starke Aktivität des Organs nachweisen. Diese Hyperthyreosis gravidarum sei eine physiologische Erscheinung und entspräche den vermehrten Leistungen der Mutter und dem Bedarf des Kindes.

Eingehende histologische Untersuchungen sind über die Schwangerschaftsschilddrüse auch von Wegelin (21) durchgeführt worden, der zeigt, daß sich an den Follikeln Epithelwucherungen abspielen, die reichlich dünnflüssiges Kolloid enthalten. Es handele sich hierbei nicht um eine Kolloidstauung, sondern um eine Mehrleistung der Thyreoidea während der Gravidität, da nirgends Epithelabplattung (das Charakteristikum der Ruheschilddrüse) zu finden sei.

E. J. Kraus (16, p. 717)nimmt als Ursache für diese Erscheinung der erhöhten Aktivität der Schilddrüse eine gesteigerte Funktion der Hypophyse an, wie sie in der Gravidität besteht, „namentlich im Hinblick auf die Existenz eines besonderen, auf die Schilddrüse gerichteten stimulierend wirkenden Hypophysenhormons."

Die physiologische Veränderung im Klimakterium ist ebenfalls bedingt direkt resp. indirekt über die Hypophyse durch die veränderte Funktion der Ovarien, welche infolge seniler Involution außer Funktion treten (22). Dadurch wird über die Hypophyse eine Hyperthyreose ausgelöst, d. h. also „das Erlöschen der Keimdrüsentätigkeit verändert nicht nur die Thyreoidea, sondern bewirkt auch eine funktionelle Umstellung der Hypophyse. Die Folge dieser Umstimmung ist eine vermehrte Sekretion des thyreotropen Wirkstoffes und damit eine Anregung der Schilddrüse" (25).

Die experimentellen Ergebnisse, welche die umfangreichen Experimente von Loeser und Grumbrecht (2) erzielten, zeigen, daß „Follikelflüssigkeit und Corpusluteum-Hormen bei parenteraler Zufuhr keine Wirkung auf die Schilddrüse von normalen Tieren besitzen. Durch große Mengen Oestradiolmonobenzoat (Progynon-B-oleosum) wird die physiologisch aktive Schilddrüse der normalen weiblichen Ratte vorübergehend im Sinne der Aktivitätsverminderung verändert. Diese Ruhestellung der Schilddrüse durch parenterale Verabreichung von nicht physiologischen Mengen oestrogener Substanz erfolgt auf dem Weg über die Hypophyse durch Einschränkung der Produktion des thyreotropen Hormons. Daraus ergibt sich, daß die oestrogene Substanz als solche nicht schilddrüsenwirksam ist, sondern daß ihre Schilddrüsenwirkung mittelbar durch Beeinflussung der Hypophyse verursacht wird. Diese Wirkung entspricht vermutlich nicht der physiologischen, sondern ist offenbar nur eine der vielen unspezifischen Teilwirkungen, die die oestrogene Substanz auch außerhalb der Genitalsphäre entfalten kann."

Um zu diesem vorstehenden Resultat zu gelangen, wurden Exwerimente angestellt an weiblichen kastrierten Ratten, bei denen

neben den Veränderungen der primären und sekundären Geschlechtsmerkmale eine typische Ruheschilddrüse oder besser Kastatendrüse in Erscheinung trat, welche sich auszeichnete durch große kolloidreiche Follikel.

Diese Erscheinungen an der Thyreoidea werden nicht aufgehoben durch die parenterale Zufuhr von Ovarialhormonen oder die homoio- resp. autoplastische Transplantation, so daß die Autoren die Schlußfolgerung ziehen, daß nicht erst das Fehlen der Ovarialhormone zur Kastratendrüse führt, sondern daß allein schon die Entfernung der Ovarien aus dem Zusammenhang mit dem übrigen Genitalapparat diese Ausfallserscheinung veranlaßt. Für diese Vermutung sprechen eindeutig die Umbildung der normalen Schilddrüse zur Kastratendürse lediglich nach Eröffnung der Ovarialkapsel und Ligatur der Tuben. Auch die alleinige Exstirpation des Uterus ohne Entfernung der Ovarien führt zu diesem Schilddrüsenzustand.

Injiziert man nun intraperitoneal kastrierten Ratten oestrogene Substanzen, so bleibt die Kastratendrüse bestehen, während die Applikation in den Uterus eine Normaldrüse bewirkt. „Das Hormon bedarf zu seiner Schilddrüsenwirkung der Passage des Uterus," welcher „relaisartig", d. h. als Schaltstück zwischen Schilddrüse und Ovar gelagert ist, so daß „Ovarium, Tube und Uterus ein einheitliches, unmittelbar zusammengehöriges endokrines System bilden, das neben anderen Aufgaben auch der Abfuhr von Hormonen aus dem Follikel dient."

Das thyreotrope Hormon steigt bei kastrierten Tieren in der Hypophyse an, ohne aber die Schilddrüse zu einer erhöhten Tätigkeit anzuregen, ja es soll sich sogar fast immer ein ruhendes Organ zeigen im Gegensatz zu Versuchen an Meerschweinchen, bei denen sich anfangs eine erhöhte Aktivität nachweisen ließ. Die Ursache dieses Zustandes ist nicht die erhöhte Bildung eines antithyreotropen Stoffes, so daß angenommen wird, daß die Umbildungen in der Kastratenhypophyse sekundärer Natur sind. „Antithyreotrope Wirkstoffe treten nur vermehrt auf, wenn sich das Erfolgsorgan in einem Zustand erhöhter Tätigkeit befindet."

Zur Aktivierung der Schilddrüse von kastrierten Tieren wird mehr thyreotropes Hormon zur Anregung benötigt als normalerweise zur Aktivierung des gleichen Zustandes an Schilddrüsen normaler Tiere. Somit müssen also Beziehungen, die zwischen der Thyreoidea und dem Genitalapparat bestehen, durch die Kastration aufgehoben werden.

Qualitative und quantitative Untersuchungsmethodik.

Durch vielfältige Untersuchungen waren in den Vorjahren von Junkmann und Schöller (30, 34), wie auch von anderen Verfahren ausgearbeitet worden, um die Einwirkung des thyreotropen Hormons der Hypophyse auf den histologischen Aufbau der Schilddrüse quantitativ und qualitativ näher zu bestimmen.

Es wurden schilddrüsenwirksame Stoffe Normaltieren injiziert, um quantitative und vor allem auch qualitative Veränderungen an der Thyreoidea feststellen. Man ging daher von folgendem Grundversuch aus:

Wenn man einem jungen Meerschweinchen thyreotropes Hormon aus der Hypophyse der Ratte injiziert, so zeigte sich eine Größenzunahme der Schilddrüse und zugleich eine stärkere Durchblutung. Die histologischen Präparate zeigen dabei eine Verarmung an eosinophilem Kolloid infolge der Ausschwemmung und die Follikelzellen, die normalerweise plattkubisch sind, können mehrschichtig werden und somit das Lumen der Drüsenfollikeln verkleinern. Die histologischen Veränderungen entsprechen dem pathologisch-anatomischen Prozeß einer Basedowstruma, so daß man richtig im Experiment von einer „Basedowifizierung" spricht.

Hierebi muß die Frage offen bleben, ob die mikroanatomischen Veränderungen an der Schilddrüse direkt auf dem Blutwege ausgelöst werden oder mittelst des Terminalretikulums durch das vegetative Nervensystem (27).

Bei größerer Zufuhr von thyreotropen Hormen sind die Veränderungen selbstverständlich entsprechend stärker, so daß man experimentell verschiedene Grade von hypophysären Hyperthyreosen darstellen kann, die aber zeitlich begrenzt sind, d. h. also sie werden mit der Zeit aufgehoben durch Rückgang der anatomischen Veränderungen infolge der Bildung eines antithyreotropen Hormons oder, wie Loeser indifferent vorschlägt, eines antithyreotropen Wirkstoffes, da über den Bildungsort dieser Substanz nichts bekannt ist. Jedenfalls entsteht er nicht in der Hypophyse, den Nebennieren oder den Ovarien, auch nicht in der Schilddrüse, obwohl ihre Anwesenheit vorausgesetzt werden muß. Wir wissen nur, daß der antithyreotrope Wirkstoff im Blute vorkommt und sich nachweisen läßt. — Zumindest wird die Schilddrüse nach längerem Verabfolgen von thyreotropen Hormonen zunächst einmal refraktär gegen diese Substanz. Spritzt man nun sehr hohe unphysiologische Mengen in progressiv sich steigernden Dosen bis zu 400 Einheiten täglich bis zu einer Gesamtmenge von 17 000 Einheiten, so werden die Schutzfunktionen des Organismus durchbrochen, d. h. das antithyreotrope Hormon wird unwirksam, und das Tier erliegt den toxischen Erscheinungen (23, 32, 33).

Dabei nimmt die Schilddrüse quantitativ das „3,1 bis 7,5fache (im Mittel 5fache zu)". Das Normalgewicht macht nach Rowlands und Parkes für ein 200 g schweres Meerschweinchen etwa 31 mg (1 mg pro 6 g Körpergewicht) aus.

Es lag nahe, die Einwirkung des thyreotropen Hormons durch Einheiten festzulegen, um auch entsprechende Präparate in ihrer Menge resp. Konzentration quantitativ auszutesten. Zunächst versuchten Rowlands und Parkes die Gewichtszunahme der Drüse auf das Doppelte der Norm als Einheit durchzuführen. Diese Methode ist sehr ungenau und grob, so daß sie sich daher nicht hat bewähren können. Außerdem ist sie „7—13 mal größer als die Einheit nach Junkmann und Schoeller" (35).

Ihr liegt die histologische Auswertung von 4 Funktionszuständen der Schilddrüsen zugrunde (30):

1. — — = vollkommene Ruhedrüse mit ganz flachen Epithel, dunkel gefärbten spindelförmigen Zellkern, homogenem eosionophilem Kolloid und geringem Blutgehalt.

2. + — = Zustand leichter Aktivitätssteigerung, charakterisiert durch etwas höheres Epithel, mehr rundgeformte, nicht ganz so dunkel gefärbte Kerne, stellenweise bläschenförmige Vakuolen am Rande des eosinophilen Kolloids und geringem Blutgehalt des Organs.

3. ++ = deutliche Aktivitätssteigerung, charakterisiert durch kubisches Epithel mit mittelständigen, runden, chromatinarmen Kernen, körniger Durchsetzung des Protoplasmas und deutlichem Schwund des schwach basophilen Kolloids, Vermehrung des Blutgehaltes und Auftreten von Mitosen in den Drüsenzellen.

4. +++ = hochgradige Aktivitätssteigerung, gekennzeichnet durch zylindrisches Drüsenepithel mit basal stehendem runden chromatinarmen Kernen evtl. Auftreten mehrschichtigen Epithels, hochgradigem Schwund des Kolloids, dessen netzförmige Reste deutlich basophil gefärbt sind, Auftreten zahlreicher Mitosen, Vergrößerung und starker Blutfüllung des ganzen Organs.

Unter einer Meerschweincheneinheit (= MsE) versteht man die kleinste Menge, welche als Tagesdosis injiziert bei mindestens einem von 2 Meerschweinchen ++ — Veränderungen der Schilddrüse hervorruft, oder man kann auch sagen: „Eine Einheit ist die Menge, die bei einem von 2 Meerschweinchen in der Schilddrüse gerade die ersten deutlichen Zeichen der Basedowifizierung hervorruft“ (24).

Somit erreichte man eine Standardisierung, welche die Möglichkeit bietet, auch Stoffe, die sekundär auf die Schilddrüse einwirken, wie das Progynon als ein Follikelhormon enthaltendes Handelspräparat, quantitativ in ihrer Wirkung zu bestimmen.

Als Testtiere dienen Meerschweinchen männlichen oder weiblichen Geschlechts im Gewicht von 150—250 g, deren Gewicht durch Ruhediät mit Standardkost (23, 24) auf 10 g Körpergewicht etwa konstant gehalten wird, und denen man an 3 aufeinanderfolgenden Tagen interscapular, subkutan oder intraperitoneal zur gleichen Tageszeit die gleichen Substanzmengen injiziert. 24 Stunden später tötet man die Tiere, bestimmt ihr Gewicht und macht Paraffinschnitte mit der Haematoxylin-Eosinfärbung von der Schilddrüse, deren Gewicht man ebenfalls noch zusätzlich bestimmen kann. Um zu zeigen, daß das Follikelhormon nur über die Hypophyse wirksam ist, spritzt man praktisch das Hormon Ratten ein, die den höchsten threotropen Hormongehalt in der Hypophyse (24) haben, und trocknet die Hypophysen in Aceton und nachher in einem Exsiccator über Phosphorpentoxyd bis zum konstanten Gewicht. Das Gewicht der trockenen Drüse wird im Vergleich zur frischen auf ein $^1/_6$ etwa nach den Angaben von Loeser bei seinen Beobachtungen am Rind reduziert (25). Diese getrocknete Substanz wird in einem Mörser zerrieben und mit physiologischer Kochsalzlösung als Suspension in der Abstufung einer arithmetischen Reihe intraperitoneal injiziert, wobei die Flüssigkeitsmenge, die ein Tier erhalten soll, etwa 1 ccm ausmachen kann.

Die Untersuchungsergebnisse von Grumbrecht und Loeser (2), deren Versuche ich S. 9 besprochen habe, veranschaulichen, daß Oestradiolmonobenzoat in großen Mengen bei normalen weiblichen Ratten nicht nur histologisch eine Aktivitätsherabsetzung der Schilddrüse zeigt, sondern zugleich auch eine funktionelle Verminderung der Leistung.

Wertbestimmung von thyreotropen Hormon in Hypophysen und mit Oestradiolmonobenzoat oder Proluton behandelten normalen Ratten (Loeser):

Zahl der Tiere		Durchschnittsgewicht der Hypophyse frisch	getrocknet	Gehalt der Hypophyse an thyreotropem Hormon in MsE getrocknet pro mg	pro Organ
unbehandelt	34	7,6	1,18	5—10	6 12
Oestradiol-monobenzoat	16	15	3,06	ca. 1	ca. 3
Proluton	17	10,3	2,06	2,5—5	5—10

Meine eigenen Versuche.

Problemstellung. Auf Grund der bisherigen Untersuchungen ergab sich für mich die Aufgabe, Untersuchungen mit Progynon durchzuführen:

1. an männlichen Ratten,
2. im Gegensatz zu den bisherigen Untersuchungen nicht an Jungtieren, sondern an ausgewachsenen Tieren, welche ca. 1 Jahr alt waren.

Damit wollte ich den Einfluß des Progynons auf den Gehalt des Hypophysen-Vorderlappen an thyreotropen Hormon im Vergleich zu unbehandelten Ratten bestimmen Zugleich wollte ich den Einfluß des Progynon auf die Sexualorgane der männlichen Ratten kennenlernen.

Methodik: Um die Wirkung des Progynon auf die Hypophyse bzw. sekundär auf die Schilddrüse experimentell zu bestimmen, habe ich des Vergleiches wegen zunächst das thyreotrope Hormon unbehandelter männlicher Ratten bestimmt, welche ich längere Zeit (mindestens 3 Wochen) auf Ruhediät gesetzt hatte. Die Tageskost be-

stand aus 20 ccm Milch, 12 g Brot und ab und zu etwas Möhren. Die Tiere (siehe Tabelle I) waren im Gegensatz zu den bisher üblichen Untersuchungen dieser Art ausgewachsen, verschieden alt und zeigten auch ungleiches Gewicht.

Nachdem die Tiere unter dieser Bedingung mehrere Wochen gelebt hatten, wurden sie in Narkose durch Halsschnitt getötet, die Hypophysen herauspräpariert, auf der Torsionswage gewogen und in Aceton gebracht, um ihnen Wasser zu entziehen. Nach 3 Tagen wurden die Drüsen nach Herausnahme aus dem Aceton weiter getrocknet in einem Exsiccator über Phosphorpentoxyd bis zum konstanten Gewicht.

Die getrockneten Hypophysen, deren Gewicht auf 19,3% des Frischzustandes gesunken war, wurden fein zerrieben und mit physiologischer NaCl-Lösung eine Suspension bereitet, wobei auf 1 mg Trockensubstanz 5 ccm phys. NaCl-Lösung kamen. In arithmetisch steigenden Dosen wurde die Substanz mit dem threotropen Hormon, wie Tabelle 3 veranschaulicht, Meerschweinchen im Gewicht von 150 bis 250 g intraperitoneal an 3 hintereinander folgenden Tagen injiziert unter Zusatz von phys. NaCl-Lösung, um jedem Tier ein gleichmäßiges Flüssigkeitsquantum von etwa 1 ccm zu geben. Die Mengen der injizierten Trockensubstanz wurden in einer arithmetischen Reihe gesteigert. Vorher waren diese Tiere ebenfalls unter Ruhediät gesetzt worden. Sie erhielten 14 Tage lang unter gleichen Licht- und Wärmebedingungen: 4 g Hafer, eine Handvoll Heu, Möhren und Wasser. Nachdem die Meerschweinchen durch Chloroform geötet worden waren, wurden die Schilddrüsen herauspräpariert, gewogen und in Formalin 1:4 verdünnt zwecks histologischer Weiterverarbeitung fixiert.

Der gleiche Untersuchungsgang wurde wiederholt unter Anwendung von Progynon an dem Versuch I entsprechenden männlichen Ratten (das Durchschnittsalter betrug etwa ein Jahr) (siehe Tabelle 2). Das Progynon wurde jeden 2. oder 3. Tag je 2000 resp. 3000 IBE (Internationale Benzoateinheiten) unter Zusatz von

Olivenöl (etwa ½ ccm) am 12., 15., 18., 20., 22. und 24. Januar injiziert. Die Gesamtdosis betrug somit je Ratte 14 000 IBE.

Es zeigte sich dabei, daß das Progynon auf den männlichen Genitalapparat stimulierend einwirkte. Die Tiere waren anfangs sehr reizbar und zeigten leicht Erektionen und Ejakulatonen. Nach Tagen verlor sich dieser Zustand und die Tiere wurden ruhig. Die Freßlust wurde auch sehr stark herabgesetzt, so daß sich auch das Körpergewicht erheblich verminderte.

Durch die Progynonbehandlung steigerte sich das Hypophysengewicht um etwa 72%.

In Anbetracht der bekannten Tatsache, daß Progynon bei den weiblichen Ratten als Follikelhormon inaktivierend auf die Schilddrüse einwirkt, wurde den Meerschweinchen vom Versuch 2 von vornherein die doppelte Gewichtsmenge an getrockneter Hypophyse wie bei Versuch I injiziert. Zugleich wurde ein Parallelversuch an Meerschweinchen durchgeführt mit einem Standardpräparat von thyreotropen Hormon, das von der Firma Schering zur Verfügung gestellt worden war.

Die Auswertung erfolgte nach der Wertbestimmung von Junkmann und Schoeller (s. Tabelle 3).

Ich möchte an dieser Stelle darauf hinweisen, daß die Aktivierung auch in den schwächsten Graden teils in der ganzen Drüse erfolgte, teils zeigte sie sich ausschließlich als partielle Basedowifizierung.

Meines Erachtens ist diese Tatsache wichtig bei der Beurteilung der Aktivitätsbestimmung, da die partielle Basedowifizierung vielleicht bedingt ist durch einen schwachen Reiz, der für die gesamte Drüse unterschwellig ist. Da ich aber an histologischen Präparaten teils deutliche Aktivierung, teils vollkommene Ruheschilddrüse feststellen konnte, so können diese gegensätzlichen Erscheinungn an ein und demselben Organ bedingt sein durch den Mechanismus der Aktivitätsauslösung, der uns bisher noch nicht bekannt ist, wie ich auf Seite 11 dargelegt habe.

Nach hohen Dosen von getrockneten Hypophysen, die von Ratten gewonnen waren, die 14 000 IBE. erhielten, zeigte sich selbstverständlich auch eine starke Aktivität der Schilddrüse, welche aber erst durch weit höhere Mengen von Substanz ausgelöst wird als durch die gleiche Hypophysensubstanz von unbehandelten Tieren. Man kann aus den Versuchen folgendes Ergebnis zusammenstellen:

Zahl der Tiere		Durchschnittsgewicht der Hypophyse		Gehalt der getrockneten Hypophyse an thyreotropen Hormon in MsE	
		frisch	getrocknet	pro mg	pro Organ
unbehandelt	15	6,7	1,29	ca. 7—8	ca. 10
mit Progynon behandelt	15	13,1	2,16	ca. 4—5	ca. 10

Der Wassergehalt der unbehandelten Hypophysen betrug 80,7%, während die Hypophysen nach Progynonbehandlung 83,5% Wasser enthielten.

Diskussion: Das Untersuchungsergebnis bestätigt, daß durch die Progynonbehandlung das Gewicht der Hypophyse vergrößert wird, wie durch die Arbeiten von anderen Autoren (s. früher) bereits gezeigt worden war.

Die Erhöhung des Hypophysengewichtes um 72% ist durch Umrechnung auf 100 g Körpergewicht festgestellt worden, so daß man nach oben ohne Bedenken auf 100% abrunden kann, da es sich hier letztlich um eine biologische Reaktion handelt. Wenn wir unter diesen Gesichtspunkt feststellen, daß die doppelte Menge Hypophysensubstanz von Progynon behandelten männlichen Ratten wie von unbehandelten männlichen Ratten notwendig war, um die Schilddrüsen der Meerschweinchen zu aktivieren, so geht daraus her-

vor, daß das Progynon die Produktion des thyreotropen Hormons bei einer Applikation von 14 000 IBE. je Tier nur unbedeutsam einschränken kann bzw. daß die Vergrößerung der Hypophyse nicht zu einer Vermehrung des thyreotropen Hormons führt.

Der Vergleich mit den Untersuchungsergebnissen von Grumbrecht und Loeser einerseits und mir andererseits zeigt, daß Grumbrecht und Loeser bei der Trocknung der Hypophysen von unbehandelten weiblichen Ratten 3,7% mehr Wasser entziehen konnten als ich bei Hypophysen unbehandelter männlicher Ratten. Dagegen war es mir möglich, bei der Trocknung der Hypophysen von männlichen Ratten, die mit Progynon behandelt waren, einen um 3,9% höheren Wassergehalt festzustellen als Grumbrecht und Loeser an den entsprechenden weiblichen Tieren beobachteten. Leider war es mir nicht mehr möglich, die an sich notwendigen Kontrollversuche durchzuführen, um zu beweisen, daß die Hypophyse der unbehandelten männlichen Ratte tatsächlich einen niedrigeren Wassergehalt besitzt als die weibliche und daß nach Progynonbehandlung die Hypophyse der männlichen Ratte mehr Wasser enthält als die weibliche.

Trotz meines ungleichen Tiermaterials bei meinen Untersuchungen glaube ich aber doch den Schluß ziehen zu dürfen, daß das Progynon praktisch ohne großen Einfluß ist auf die Produktion des thyreotropen Hormons bei männlichen Ratten.

Sollten sich die experimentellen Erfahrungen an männlichen Ratten auf den Menschen übertragen lassen, so müßte dann die Klinik zeigen, daß Hyperthyreosen bei Männern durch Progynonbehandlung schwerlich beeinflußt werden könnten.

Wenn allerdings Cramer und Horning von einer funktionellen Hypophysektomie (s. S. 6) bei Applikation von oestrogenen Substanzen, die sich über Monate hin erstrecken, sprechen, so liegen hier pathologische Veränderungen vor, kenntlich an Degenerationserscheinungen des Hypophysengewebes, wodurch chromophile Zellen

chromophob werden und zu Adenomen führen, welche das Drüsengewebe zerstören und seine Funktionen aufheben.

Meine Untersuchungen an ausgewachsenen und teils ca. 1 Jahr alten männlichen Ratten zeigen, daß man auch an ihnen quantitativ genaue Resultate erhalten kann wie an den Jungtieren, mit denen man im allgemeinen zu experimentieren beliebt.

Die anfängliche Stimulation der Gonade männlicher Ratten, welche mit Progynon behandelt wurden, weist darauf hin, wie Moore und Price (s. S. 4) bewiesen haben, daß das Follikelhormon die Wirkung der Hormone des Hoden nicht aufhebt. Die apathische Stimmung der Tiere, welche nach einigen Tagen auftrat, wobei die Freßlust herabgesetzt resp. aufgehoben wurde und somit zu einer Abnahme des Körpergewichtes führte, ist wahrscheinlich auf eine Hemmung der Funktion der gonadotropen Hormone zurückzuführen.

Tabelle I.

Unbehandelte männliche Ratten.

	Körpergewicht 13.'12. 38	Körpergewicht 5. 1. 39 (Tötungstag)	Lebergewicht g	Nebennieren mg	Hypophysen mg
1.	246	234	7,42	30	8
2.	214	208	6	41	6,8
3.	196	180	6,40	39	8
4.	280	244	7,70	41	7
5.	250	230	7,30	42	6,5
6.	218	226	5,80	39	6,7
7.	230	234	6,65	23	8,9
8.	232	238	6,35	33	6,5
9.	206	184	6	39	5
10.	164	180	6,60	45	7
11.	216	214	7,40	43	5,3
12.	172	180	5,30	33	8
13.	170	210	6,30	46	6,8
14.	190	144	4,10	36	4,5
15.	232	222	6	39	6
Durchschnittsgewicht			6,35	37,9	6,7

100 g Rattengewicht am Tötungstag entspricht einem Hypophysengewicht von 3,2 mg.

Tabelle II.

Männliche Ratten mit Progynon behandelt (14 000 IBE.).

	Körpergewicht 6. 1. 39	Körpergewicht 26. 1. 39 (Tötungstag)	Lebergewicht g	Nebennieren mg	Hypophysen mg
1.	206	182	8,2	50	12
2.	252	220	7,5	48	12
3.	224	216	8,5	50	11,5
4.	302	290	11,7	57	12,5
5.	310	238	8,65	63	12
6.	356	276	10,2	79	15
7.	270	262	8,7	54	12
8.	270	234	7,4	50	12
9.	254	218	7,2	55	8,5
10.	258	250	8,6	54	12
11.	214	194	6,7	52	11,8
12.	276	248	8,5	60	17
13.	192	172	6,7	74	17
14.	290	250	8,4	56	14
15.	348	284	9	58	17
Durchschnittsgewicht			8,4	57,3	13,1

100 g Rattengewicht am Tötungstag entspricht einem Hypophysengewicht von 5,5 mg. Die Progynonbehandlung steigerte folglich das Hypophysengewicht um 72%.

Tabelle III.

Auswertung des thyreotropen Hormons an Meerschweinchen.

Tier-Nr.	Tötungsgewicht	tägl. Dosis mg	Testreaktion
	Normaltiere		
1	145	—	—
2	162	—	—
	mit Standardpräparat Schering (1 mg = 15 MsE nach Deklaration der Firma) injiziert		
3	208	0,011	—
4	164	0,011	—
5	178	0,022	—+
6	160	0,022	—
7	216	0,044	—+
8	162	0,044	—+
9	186	0,088	—+
10	200	0,088	++
	mit unbehandelten Rattenhypophysen injiziert (Trockenhypophyse)		
11	228	0,017	—
12	222	0,017	—
13	210	0,033	—
14	230	0,033	—+
15	234	0,067	—

Tier-Nr.	Tötungsgewicht	tägl. Dosis mg	Testreaktion	
16	218	0,067	—	
17	208	0,133	++	
18	224	0,133	++	
mit Progynon-Rattenhypophysen injiziert				
19	164	0,033	—	
20	184	0,033	—	
21	174	0,067	—	
22	184	0,067	—	
23	200	0,133	—+	
24	184	0,133	—	
25	200	0,266	++	
26	216			
† (Lungenödem post injektionen)				
27	156	0,532		steigende Grade der Basedowifizierung
28	175	0,532		
29	145	1,064		
30	180	1,064		
31	170	2,128		
32	168	2,128		

ZUSAMMENFASSUNG.

1. Durch Progynon (Oestradiolmonobenzoat), in der Gesamtmenge von 14 000 IBE. männlichen Ratten von einem durchschnittlichen Körpergewicht von ca. 268 g während 12 Tagen injiziert, wird das Gewicht der Hypophyse, das normalerweise 4,5—8 mg (durchschnittlich 6,7 mg aus 15 Tieren errechnet) beträgt, auf 11—17 mg (durschnittlich 13,1 mg aus 15 Tieren errechnet) erhöht.

Unter dem Einfluß von Progynon in den angegebenen Dosen erhöht sich also bei männlichen Ratten das normale Durchschnittsgewicht der Hypophyse um nahezu das Doppelte (auf Körpergewicht umgerechnet um 72%).

2. Im Meerschweinchentest ist die doppelte Gewichtsmenge an getrockneter Hypophysensubstanz mit Progynon behandelter männlicher Ratten notwendig, um den annähernd gleichen Einfluß auf die Schilddrüse auszuüben wie an getrockneter normaler Hypophysensubstanz unbehandelter männlicher Ratten.

3. Das thyreotrope Hormon des Hypophysen-Vorderlappens (Schering) erwies sich nur wenig wirksamer als normale Hypophysensubstanz (getrocknet von männlichen Ratten).

4. Progynonbehandlung erhöht also das Hypophysengewicht männlicher Ratten unter den angegebenen Bedingungen und Dosen um etwa das Doppelte, verändert aber den Gesamtgehalt der Hypophyse an thyreotropen Hormon nur unbedeutend.

5. Durch Progynon wird anfangs die Gonade der männlichen Ratten stimuliert. Nach wenigen Tagen zeigt sich wahrscheinlich infolge Hemmung der gonadotropen Hormone Apathie, welche sich u. a. auch äußert in verringerter Nahrungsaufnahme resp. ihrer Verweigerung, so daß bei allen Tieren Gewichtsabnahmen festgestellt wurden.

6. Das Gewicht der Nebennieren bei männlichen Ratten, das bi Normaltieren durchschnittlich nur 37,9 mg betrug (errechnet aus 15 Tieren) wird durch die Progynonbehandlung erhöht auf durchschnittlich 57,3 mg (ebenfalls errechnet aus 15 Tieren), d. h. die Gewichtszunahme der Nebennieren beträgt 51%.

LITERATURANGABEN.

1. Cramer und Horning: nach Annual Report of the Imperial Cancer Research Fund 1935/36; 1936/37; 1937/38 London.
2. Loeser und Grumbrecht: Naunyn-Schmiedebergs Archiv Bd. 189, 345.
3. Engle and Smith: Amer. J. Obstetr. 29, 787 (1935).
4. Moore and Price: Amer. J. Anat. 50, 45 (1932).
5. Bomskov: Hormonforschung Bd. II Leipzig (1939).
6. R. Ammon u. W. Dirschel: Fermente, Hormone, Vitamine. Jena (1938).
7. Evans, Simpson, Pencharz: Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology, Vol. 5 (1937).
8. Evans u. a.: Publications in Anatomy, University of California Vol. 1 p. 255 (1936).
9. — Publications in Anatomy, University of California Vol. 1 p. 237 (1936).
10. Anderson and Evans: The Amer. J. of Physiology Vol. 120 Nr. 3 (1937).
11. Zondek: Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens. Berlin (1931).
12. Evans: J. exper. Med. (Amer.) 58, 550 (1933).
13. Oscar Riddle: The Ohio Journal of Science Vol. 37 Nr. 6 (1937).
14. Bates, Riddle und Lahr: Amer. J. of Physiologie Vol. 113 Nr. 2 (1935).
15. Lacassagne: Les Rapports entre les Hormones Sexuelles et la Formation du Cancer aus „Ergebnisse der Vitamin- und Hormonforschung Bd. II Leipzig (1939).
16. E. J. Kraus: Stoeckel, Handbuch der Gynäkologie Bd. 9 684, München (1936).
17. Berberich u. Fischer-Wasels: Max Hirsch, Handbuch der inneren Sekretion Bd. I (1932).
18. Aschner: Biologie und Pathologie des Weibes. Bd. I Berlin u. Wien (1924).
19. De Amilibia, Mendizabal und Botella-Llusia: Klin. Wschr. (1936) Nr. 28.
20. Zentralblatt für Gynäkologie (1936) p. 2461.

21. Wegelin: Handbuch der path. Anat. von Henke Lubarsch. Bd. 8 Berlin (1926).
22. Knaus: Arch. Gyn. 123, 26 (1925).
23. Krayer: Naunyn-Schmiedebergs Archiv Bd. 171, 474.
24. Paal: Naunyn-Schmiedebergs Archiv Bd. 173, 514.
25. Loeser: Naunyn-Schmiedebergs Archiv Bd. 176, 702.
26. — Naunyn-Schmiedebergs Archiv Bd. 176, 729.
27. — Naunyn-Schmiedebergs Archiv Bd. 184, 23.
28. — u. Trikojus: Naunyn-Schmiedebergs Archiv Bd. 185, 227.
29. — Naunyn-Schmiedebergs Archiv Bd. 185, 667.
30. Iunkmann u. Loeser: Naunyn-Schmiedebergs Archiv Bd. 188, 474.
31. Arnold, Grumbrecht, Loeser: Naunyn-Schmiedebergs Archiv Bd. 191, 192.
32. Loeser u. Trikojus: Ber. d. Naturf.Ges. z. Freiburg Bd. 35.
33. Loeser: Zentralbl. d. inn. Med. 57. Jahrg. S. 569.
34. Janssen u. Loeser: Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. Bd. 151, 188.
35. Loeser: Klin. Wochenschrift 16. Jahrg. S. 913.

Schließlich ist es mir ein angenehmes Bedürfnis, meinen Dank auszusprechen Herrn Dr. med. habil. Zain für die Überlassung des Themas, insbesondere aber Herrn Prof. Dr. Schulemann für die freundliche Unterstützung bei der Anfertigung vorliegender Arbeit.

LEBENSLAUF.

Ich bin am 26. August 1914 zu Dresden geboren als Sohn des Geschäftsführers i. R. Heinrich Koppen und seiner Frau Antoinette geborene von Velsen. Nach Besuch der Volksschule war ich Schüler der Deutschen Oberschule und des humanistischen Vitzthumschen Gymnasiums meiner Geburtsstadt. Nach der Übersiedlung meiner Eltern von Dresden nach Bonn besuchte ich ab Ostern 1930 hier das Staatliche Beethoven-Gymnasium und bestand 1934 die Reifeprüfung. Im Anschluß daran studierte ich an der Rheinischen Friedrich Wilhelms-Universität zu Bonn bis zu meinem Staatsexamen 10 Semester Medizin.